

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Sabol

Rizični čimbenici za perinatalnu asfiksiju u terminske novorođenčadi rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u trogodišnjem razdoblju

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Emilje Juretić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS KRATICA

AAP - Američka akademija za pedijatriju

ACOG - Američko društvo za opstetriciju i ginekologiju (od engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*)

AI bolesti - Autoimune bolesti

BPP - Biofizički profil (od engl. *Biophysical profile*)

CTG - Kardiotokografija

EEG - Elektroencefalografija

FUCC - Pupčana vrpca oko vrata fetusa (od lat. *Funiculus umbilicalis circum colli*)

HIE - Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija

IUGR - Intrauterini zastoj u rastu (od engl. *Intrauterine growth restriction*)

KBC - Klinički bolnički centar

MRI - Magnetska rezonancija (od engl. *Magnetic resonance imaging*)

MRS - Spektroskopija magnetskom rezonancijom

MS - Multipla skleroza

NMDA - N-metil-D-aspartat

PCOS - Sindrom policističnih jajnika (od engl. *Polycystic ovary syndrome*)

RDS - Sindrom respiratornog distresa (od engl. *Respiratory distress syndrome*)

RVP - Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (od lat. *Ruptura velamentorum praetemporaria*)

SC – Carski rez (od lat. *Sectio caesarea*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod.....	1
1.1. Znakovi perinatalne asfiksije.....	2
1.1.1. Fetalni indikatori asfiksije.....	2
1.1.2. Intrapartalni indikatori asfiksije.....	3
1.1.3. Neonatalni indikatori asfiksije.....	4
1.2. Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija.....	6
1.2.1. Patofiziologija.....	6
1.2.2. Klinička slika i prognostički parametri.....	7
1.2.3. Diferencijalna dijagnoza.....	9
1.3. Etiologija perinatalne asfiksije u terminske novorođenčadi.....	11
1.3.1. Patologija trudnoće.....	11
1.3.2. Patologija porođaja.....	13
1.3.3. Bolesti novorođenčeta.....	15
2. Ciljevi.....	16
3. Materijali i metode.....	17
4. Rezultati.....	18
4.1. Prenatalni rizični čimbenici.....	20
4.2. Intrapartalni rizični čimbenici.....	22
4.3. Neonatalni ishodi.....	26
5. Rasprava.....	31
6. Zaključak.....	34
7. Zahvale.....	35
8. Literatura.....	36
9. Životopis.....	42

SAŽETAK

Rizični čimbenici za perinatalnu asfiksiju u terminske novorođenčadi rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u trogodišnjem razdoblju

Katarina Sabol

Prepoznavanje prijetee asfiksije i procjena potrebe za terapijskom intervencijom najteže su zadaće perinatalne medicine. Razumijevanje utjecaja čimbenika koji dovode do asfiksije i poznavanje njihove međuovisnosti poboljšava ishode rizičnih trudnoća i poroda, a njihovo proučavanje vodi pronalasku preventivnih strategija. Cilj ovog rada bio je prikazati rizične čimbenike za asfiksiju te neonatalne ishode terminske novorođenčadi rođene s Apgar ocjenom jednakom ili manjom od 7 u prvoj minuti u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u trogodišnjem razdoblju. Ukupno je od 1. siječnja 2016. godine do 31. prosinca 2018. godine rođeno 108 takve djece, što odgovara incidenciji od 9,97 ‰. Glavne komponente etiopatogeneze su kronična hipoksemija fetusa - do koje dovode abnormalnosti posteljice povezane s kroničnim bolestima majke, akutna hipoksemija - koja prati intrapartalna hitna stanja, te kongenitalne bolesti novorođenčeta - koje mu otežavaju kardiorespiratornu prilagodbu na izvanmaternični život. Šećerna bolest majke, prijevremeno prsnuće plodovih ovoja i otežani, odnosno onemogućeni vaginalni porod najčešći su rizični čimbenici. Intrapartalni indikatori fetalne patnje, abnormalni nalaz CTG-a i mekonijska plodova voda prisutni su u tek 57,4% slučajeva. Najveći udio poroda dovršen je hitnim carskim rezom koji, glede Apgar ocjene, ima lošije ishode od elektivnog. Ovaj diplomski rad donosi pregled učestalosti rizičnih čimbenika i njihove povezanosti, te ističe probleme na koje bi, s ciljem potpunijeg razumijevanja etiopatogeneze perinatalne asfiksije, valjalo usmjeriti buduća istraživanja.

Ključne riječi: perinatalna asfiksija, rizični čimbenici, znakovi hipoksijsko-ishemijske encefalopatije

SUMMARY

Risk factors for perinatal asphyxia in term neonates born at the UHC Zagreb Department of Gynaecology and Obstetrics over a three-year period

Katarina Sabol

Identifying threatening asphyxia and assessing the need for therapeutic intervention are the most difficult tasks of perinatal medicine. Understanding the factors leading to asphyxia and their interdependence improves the outcomes of risky pregnancies and childbirths, and studying them leads to discovering preventive strategies. The aim of this paper was to present risk factors for asphyxia and neonatal outcomes of term infants born with an Apgar score of equal to or less than 7 in the first minute at Department of Gynaecology and Obstetrics of UHC Zagreb in a three-year period. From January 1, 2016, to December 31, 2018, 108 such children were born, corresponding to an incidence of 9,97 ‰. Major components of etiopathogenesis are chronic foetal hypoxemia - caused by placental abnormalities associated with chronic maternal illnesses, acute hypoxemia - which accompanies intrapartal emergencies, and congenital illnesses - which impair neonates' ability for cardiorespiratory adaptation to extrauterine life. Diabetes, premature rupture of the membranes and difficult vaginal delivery are the most common risk factors. Intrapartal signs of foetal distress, such as abnormal CTG findings and meconium stained liquor, are present in only 57.4% of cases. The highest share of deliveries is completed by an emergency caesarean section which, with regard to the Apgar score, has poorer outcomes than the elective one. This graduate thesis provides a review of the frequency of risk factors and their correlations, and highlights the problems that future research should focus on with the aim of a more complete understanding of the etiopathogenesis of perinatal asphyxia.

Key words: perinatal asphyxia, risk factors, hypoxic-ischemic encephalopathy signs

1. Uvod

Perinatalna asfiksija je, unatoč znatnom napretku medicine, i dalje jedan od važnih uzroka perinatalnog mortaliteta i dugotrajnog obolijevanja. U razvijenim zemljama pojavljuje se u 1-6/1000 djece rođene u terminu [1]. Označava prepartalno, intrapartalno ili postpartalno nastali poremećaj u izmjeni plinova u posteljici, odnosno plućima novorođenčeta, koji dovodi do progresivne hipoksemije i acidoze. One su praćene cirkulacijskim abnormalnostima, te zbog hipoksije i ishemije nastaju organska oštećenja, od kojih je najznačajnija encefalopatija [2].

Neonatalna encefalopatija je klinički sindrom koji uključuje sniženi stupanj svijesti, konvulzije, poremećaj respiracije i neuromuskularne kontrole. Može nastati zbog raznih uzroka, a ako je mehanizam ozljede hipoksija-ishemija, govorimo o hipoksijsko-ishemijskoj encefalopatiji. Ona je uzrok neurorazvojnih teškoća, koje se mogu umanjiti ili spriječiti pravovremenom primjenom neuroprotektivne terapije. I za neke druge uzroke neonatalne encefalopatije (poput sepse i bolesti metabolizma) dostupno je liječenje, stoga je važno rano prepoznati etiologiju [3,4].

Rizični čimbenici mogu se podijeliti na majčine bolesti u trudnoći, koje interferencijom s razvojem posteljice uzrokuju kroničnu hipoksemiju fetusa, opstetričke hitnosti, koje dovode do akutne hipoksemije, i bolesti novorođenčeta, koje kompromitiraju njegovu kardiorespiratornu funkciju. Brojni su rizični čimbenici za perinatalnu asfiksiju i hipoksijsko-ishemijsku encefalopatiju poznati, kao i činjenica da je ireverzibilno oštećenje mozga najčešće multiple etiologije. Danas se stoga fokus skreće s identifikacije samih rizičnih čimbenika, na razjašnjenje etiopatogeneze, s težnjom ka potpunom razumijevanju slijeda pojavljivanja faktora rizika i njihove međuovisnosti, što će potencijalno rezultirati razvojem preventivnih strategija [4,5].

1.1. Znakovi perinatalne asfiksije

Prepoznavanje prijetee ili poetne perinatalne asfiksije važno je jer je tada pojačanim nadzorom i pravovremenim reagiranjem moguće spriječiti njen nastanak ili skratiti trajanje. Kako je hipoksija-ishemija u podlozi perinatalne asfiksije uzrok 50-80% neonatalnih encefalopatija [6], rano identificiranje asfiktčne novorođenčadi je važno jer je ono preduvjet za neuroprotektivno liječenje, koje smanjuje konačni opseg oštećenja i poboljšava prognozu. Iz tog su razloga razvijene tehnike kojima se procjenjuje stanje fetusa i novorođenčeta te su definirani znakovi asfiksije. Valja napomenuti da ti znakovi nisu specifični za perinatalnu asfiksiju.

1.1.1. Fetalni indikatori asfiksije

Antenatalno se za ocjenu stanja fetusa koristi biofizički profil. To je sustav evaluacije koji ocjenjuje kardiotokografski nalaz non-stress testa te ultrazvučni nalaz respiracije, tonusa i pokreta fetusa i količine plodove vode. Način ocjenjivanja prikazan je u Tablici 1. Od mogućih 10 bodova, rezultat od 4 i manje ukazuje na asfiksiju, odnosno na potrebu za hitnim dovršetkom trudnoće [7]. Nereaktivni non-stress test i gubitak fetalne respiracije upućuju na akutni razvoj acidoze, a produbljenjem acidoze gube se fetalni pokreti i tonus [8]. Količina plodove vode odražava funkciju bubrega, koja može biti kompromitirana zbog smanjene fetalne renalne perfuzije. U slučaju oligohidramniona stoga valja posumnjati na poremećaj uteroplacentarne cirkulacije. Modificirani biofizički profil kombinira non-stress test, kao pokazatelj trenutnog acido-baznog statusa fetusa, s mjerenjem količine amnijske tekućine, kao pokazatelja dugoročne funkcije posteljice [9].

Manning i suradnici pokazali su kako je negativna prediktivna vrijednost biofizičkog profila za fetalnu smrt izrazito visoka (99,9%), što znači da je u djece s reaktivnim non-stress testom i primjerenim ultrazvučnim nalazom sa gotovo potpunom sigurnošću isključena mogućnost mrtvorođenja, unutar tjedan dana od urednog nalaza. Lažno negativni rezultati bili su posljedica događaja koji su slijedili nakon određivanja BPP-a, sa fetomaternalnomi hemoragijom kao vodećim uzrokom [10]. Modificirani BPP ima jednaku negativnu prediktivnu vrijednosti za fetalnu smrt kao i osnovni BPP [9].

Tablica 1: Određivanje biofizikalnog profila [11].

Komponenta	Uredan nalaz (2 boda)	Patološki nalaz (0 bodova)
Fetalni pokreti disanja	1 i više epizoda u trajanju od najmanje 30 sekundi u 30 minuta	Bez epizoda u trajanju od barem 30 sekundi tijekom 30 minuta
Fetalni pokreti	3 i više pokreta tijela ili udova unutar 30 minuta	Manje od 3 pokreta unutar 30 minuta
Tonus fetusa	1 i više epizoda aktivne ekstenzije i fleksije ekstremiteta ili otvaranje i zatvaranje šake unutar 30 minuta	Slaba ekstenzija ekstremiteta bez povratka ili sa sporim povratkom u fleksiju ili nema fetalnih pokreta
Volumen amnijske tekućine	Najveći džep amnijske tekućine je veći od 2 cm	Najveći džep je manji od 2 cm
Non-stress test	Reaktivan - dvije ili više akceleracija s vrškom frekvencije barem za 15 većim od bazalne frekvencije, u trajanju od najmanje 15 sekundi unutar 20 minuta	Nereaktivan - manje od dvije takve akceleracije unutar 40 minuta

Na ograničenja biofizikalnog profila ukazuje Cochrane sistematski pregled literature iz 2008., koji donosi rezultat kako nema statistički značajne razlike u perinatalnom mortalitetu i niskom Apgar zbroju (<7 u 5. minuti) među trudnoćama u kojih je, odnosno nije određivan biofizikalni profil [12].

1.1.2. Intrapartalni indikatori asfiksije

U porodu se perinatalna asfiksija očituje kardiotokografskim abnormalnostima te nalazom fetalne acidoze i mekonijske plodne vode.

Kardiotokograf mjeri frekvenciju čedinjeg srca i kontrakcija maternice. Američko društvo za opstetriciju i ginekologiju razlikuje tri kategorije kardiotokografskih nalaza. Prvu skupinu čine uredni kardiotokografski zapisi u kojima je frekvencija čedinjeg srca od 110 do 160 praćena umjerenom varijabilnosti te eventualnim akceleracijama ili ranim deceleracijama. Druga kategorija obuhvaća kardiotokograme na temelju kojih ne možemo sa sigurnošću utvrditi je li riječ o acidozi. Takav nalaz zahtijeva pojačani

nadzor. Treća kategorija uključuje silentni tip varijabilnosti (uz opetovane kasne deceleracije, opetovane varijabilne deceleracije ili bradikardiju), odnosno sinusoidni oblik zapisa. Ova skupina odgovara patološkom acido-baznom statusu fetusa u promatranom trenutku [13]. Prema novim smjernicama ACOG-a, tahikardija s opetovanim deceleracijama također može upućivati na hipoksiju-ishemiju [6]. Važno je znati da CTG ima nisku osjetljivost na perinatalnu asfiksiju i često daje lažno pozitivne rezultate. Zbog toga se ne bi trebao koristiti kao indikator početka neurološkog oštećenja ili trenutka u kojem je ozljeda mozga postala ireverzibilna, ni kao dokaz da bi eventualni raniji carski rez spriječio neurorazvojne posljedice. Ipak, zbog rastućeg broja sudskih tužbi u području opstetricije, patološki CTG često bespotrebno rezultira carskim rezom. Vrijedi spomenuti kako se stopa carskih rezova kroz 50 godina povećala 6 puta dok prevalencija cerebralne paralize ostaje ista [14,15]. Patološki kardiotokogram nalaže potrebu za brzom evaluacijom, intervencijom i razmatranjem hitnog carskog reza. Prvi korak može biti fetalna pH-metrija. U slučajevima kada postoji akutno događanje koje traži hitni porod, ili je on već započeo, ili kada postoje kontraindikacije (infekcija majke, bolesti krvarenja djeteta), pH-metrija se ne provodi, nego se ubrzava dovršetak poroda [16].

Prije provođenja fetalne pH-metrije preporuča se digitalna stimulacija skalpa fetusa. Povećanje akceleracije čedinjeg srca govori protiv asfiksije.

Fetalnom pH-metrijom dobivamo informacije o acido-baznom statusu fetusa na temelju uzorka kapilarne krvi vodeće česti. Ako je izmjereni pH < 7,25, ili su laktati 4.2mmol/l i veći, govorimo o fetalnoj acidozi. Ukoliko je pH 7,20 ili manji, potrebno je ubrzati porođaj [16].

Na perinatalnu asfiksiju može upućivati i nalaz mekonija u plodovoj vodi, što je odraz hipoksijom posredovane peristaltike i relaksacije sfinktera [17].

1.1.3. Neonatalni indikatori asfiksije

U neonatalnom periodu, perinatalna se asfiksija prezentira niskim zbrojem po Apgarovoj, nalazom metaboličke acidoze u krvi umbilikalne arterije, neurološkim simptomima te znakovima oštećenja različitih organskih sustava.

Bodovanje po Apgarovoj rutinski se provodi u 1. i 5. minuti, a govori o trenutnom stanju vitalnih funkcija novorođenčeta. Niska ocjena odraz je kardiorespiratornih smetnji. Akutna hipoksija prezentira se najprije promjenama u boji kože i disanju, a

potom utječe redom na tonus, podražljivost i srčanu frekvenciju [18]. Apgar zbroj nije specifičan za asfiksiju, jer je podložan utjecaju brojnih faktora. Neki od njih su lijekovi koje je primila majka, gestacijska dob i kongenitalne malformacije [19]. S druge strane, studija koju su proveli Levene i suradnici, u kojoj je gotovo četvrtina terminske novorođenčadi koja su pretrpjela postasfiktičnu encefalopatiju imala urednu Apgar ocjenu, navodi na propitkivanje osjetljivosti ocjene na asfiksiju [20]. Znatna učinak na zbroj ima resuscitacija, tako da američka strukovna udruženja neonatologa i opstetričara predlažu novi sustav ocjenjivanja prilagođen reanimiranoj novorođenčadi [19].

Određivanje krvnih plinova i acidobaznog statusa iz krvi umbilikalne arterije provodi se u novorođenčadi koja nema zadovoljavajući Apgar zbroj u 5. minuti [21]. Nalaz metaboličke acidoze određene sa $\text{pH} < 7$ ili manjkom baza $\geq 12 \text{ mmol/L}$ je općeprihvaćeni kriterij za dijagnozu perinatalne asfiksije [1].

Neurološki simptomi uključuju konvulzije te poremećaj disanja i motorike, a odraz su hipoksijsko-ishemijske encefalopatije. Osim središnjeg živčanog sustava, u teškoj asfiksiji, zbog centralizacije krvotoka, hipoksijom-ishemijom mogu biti zahvaćeni i drugi organski sustavi. U postasfiktične novorođenčadi stoga može doći do zatajenja bubrega ili jetre, hematoloških, respiracijskih i metaboličkih abnormalnosti, srčane dekompenzacije i gastrointestinalnih bolesti. Ova se oštećenja javljaju pojedinačno ili u različitim kombinacijama u sklopu multiorganskog zatajenja [4].

1.2. Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija

1.2.1. Patofiziologija

Prekid izmjene plinova u posteljici, odnosno plućima novorođenčeta, dovodi do hipoksemije i hiperkapnije, koje stimuliraju adrenergički živčani sustav. Dolazi do porasta srčane frekvencije, krvnog tlaka i perifernog otpora, čime je u srcu, nadbubrežnim žlijezdama i mozgu održana adekvatna izmjena tvari, na račun drugih organa nižeg prioriteta. Hiperkapnija koja uzrokuje vazodilataciju moždanih krvnih žila dodatno poboljšava cerebralnu perfuziju. Ipak, kada se ovi mehanizmi prilagodbe iscrpe, dolazi do pada metaboličke aktivnosti mozga i cerebralne vazokonstrikcije koja vodi ishemijskoj ozljedi [2]. Dodatni čimbenik koji uzrokuje ishemiju jest smanjena perfuzija mozga uslijed slabljenja kontraktilnosti miokarda. Tome pak je uzrok laktacidoza, posljedica anaerobnog metabolizma. Osim metaboličke, zbog hiperkapnije nastupa i respiracijska acidoza [22].

Hipoenergoza u moždanim stanicama onemogućava sintezu proteina i rad membranskih crpki. Stanice bubre uz nakupljanje iona kalcija, klora i natrija, dok u izvanstaničnom prostoru raste koncentracija kalija i ekscitatornih neurotransmitora. Od potonjih je najvažniji glutamat, koji aktivacijom NMDA receptora uzrokuje influks kalcija, koji aktivira katalitičke enzime i tako posreduje u nekrotičnoj smrti stanice. Nastupa primarna ozljeda mozga hipoksijom-ishemijom, karakterizirana depresijom vitalnih funkcija te potrebom za reanimacijom.

Nakon uspješne reanimacije počinje latentna faza, u kojoj se oporavlja cerebralna perfuzija, te se u nekim dijelovima mozga normalizira sinteza proteina. Kroz 6-8 sati, međutim, dolazi do sekundarne, reperfuzijske ozljede, posredovane slobodnim radikalima kisika, dušikovim oksidom, medijatorima upale te neravnotežom između ekscitatornih i inhibitornih neurotransmitora. Potonje se odnosi na sekundarni val otpuštanja glutamata, koji posreduje epileptiformnoj aktivnosti. Konvulzije same povećavaju opseg oštećenja mozga jer, osim velike potrošnje energije, pogoršavaju hipoksiju time što dovode do otežanog disanja uslijed dugotrajnih grčeva. Sekundarno oštećenje mozga obilježava kaspazama posredovana, apoptotična smrt stanice. Zbog oštećenja endotela nastaje edem [2,23].

Lokalizacija oštećenja ovisi o gestacijskoj dobi te o duljini trajanja i težini hipoksije. Kod terminske novorođenčadi, najvulnerabilnija je siva tvar, koja uključuje koru

velikog mozga i bazalne ganglije. Kod dugotrajne hipoksične epizode slabijeg intenziteta prvenstveno dolazi do gubitka neurona cerebralnog korteksa i hipokampusa, dok kod kratkotrajnog, ali teškog asfiktinog inzulta nastupa ozljeda bazalnih ganglija i talamusa. Kod nedonoščadi je na hipoksiju najosjetljivija periventrikularna bijela tvar [22].

1.2.2. Klinička slika i prognostički parametri

Asfiktina novorođenčad rađa se deprimiranih vitalnih funkcija i niskog Apgar zbroja, te sukladno tome najčešće postoji potreba za opsežnom reanimacijom. Zbroj po Apgarovoj najčešće je manji od 3 u prvoj, i manji od 6 u petoj minuti [22]. U prvim satima života, novorođenče pokazuje znakove oštećenja središnjeg živčanog sustava, a u prvim danima i znakove oštećenja drugih organa. Zatajenje bubrega javlja se u 46-72%, srčani problemi u 43-78%, respiracijski u 71-86%, hepatalna disfunkcija u 80-85%, a hematološki poremećaji u 32-54% novorođenčadi s postasfiktinom encefalopatijom [24].

Znakovi zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava uključuju sniženi stupanj svijesti, poremećeni neuromuskularni status, odstupanja u ispitivanju primitivnih refleksa, poremećaj autonomnih funkcija, konvulzije i patološki nalaz EEG-a [25]. Opseg oštećenja ovisi o gestacijskoj dobi djeteta, trajanju i težini asfiksije te prisutnosti eventualnih komorbiditeta [22].

Sarnat i Sarnat su 1976. godine razvili klasifikaciju uznapredovalosti hipoksijsko-ishemijske encefalopatije (Tablica 2). Tri stupnja odgovaraju blagoj, srednje teškoj i teškoj encefalopatiji. Taj se sustav pokazao korisnim za dugoročnu prognozu. U novorođenčadi koja je imala hipoksijsko-ishemijsku encefalopatiju prvog stupnja, ili drugog stupnja u trajanju kraćem od 7 dana, očekuje se normalan psihomotorni razvoj. Treći stupanj encefalopatije, kao i drugi stupanj koji potraje dulje od sedam dana, prate visoka smrtnost i trajne razvojne posljedice poput cerebralne paralize, intelektualnih poteškoća i epilepsije [25].

Tablica 2: Stupnjevi hipoksijsko-ishemijske encefalopatije prema Sarnat i Sarnat [25].

	1. stupanj	2. stupanj	3. stupanj
Stanje svijesti	pojačana budnost	letargija ili tupost	stupor
Neuromuskularna kontrola			
Tonus	normalan	blaga hipotonija	flakcidan
Položaj	blaga distalna fleksija	jaka distalna fleksija	intermitentna decerebracija
Tetivni refleksi	pojačani	pojačani	smanjeni ili odsutni
Segmentalni mioklonus	prisutan	prisutan	odsutan
Primitivni refleksi			
Sisanje	slabo	slabo ili odsutno	odsutno
Moro	pojačan, lako izazvan	slab, nepotpun	odsutan
Okulomotorni	normalan	pojačan	slab ili odsutan
Tonički vratni	slab	izrazit	odsutan
Autonomna funkcija	prevaga simpatikusa	prevaga parasimpatikusa	deprivacija oba sustava
Zjenice	midrijaza	mioza	varijabilne, često nejednake, slabe reakcije na svjetlost
Srčana frekvencija	tahikardija	bradikardija	varijabilna
Bronhalna i salivarna sekrecija	slaba	profuzna	varijabilna
Motilitet crijeva	normalan ili smanjen	pojačan, dijareja	varijabilan
Ostalo			
Konvulzije	nema	česte, fokalne ili multifokalne	rijetke, osim uz decerebraciju
EEG	normalan u budnosti	<i>u ranom dijelu razdoblja kontinuirana niskovoltažna spora aktivnost – delta i theta</i>	<i>u ranom dijelu razdoblja paroksizmalna izbijanja koja se izmjenjuju s razdobljima potisnute električne aktivnosti</i>
		<i>kasnije, periodični uzorak uz fokalna ili multifokalna izbijanja sporih šiljak-val kompleksa (u budnosti)</i>	<i>kasnije, trajna izoelektrična crta</i>
Trajanje	< 24 sata	2-14 dana	sati do tjedni

Valja napomenuti kako danas primjena terapijske hipotermije mijenja prognostičku vrijednost kliničkog statusa novorođenčeta u prvim satima života [26], smanjujući relativni rizik za cerebralnu paralizu, druge neurološke sekvele i niski kvocijent inteligencije [27]. Najveću osjetljivost i specifičnost kao prognostički faktori za HIE imaju objektivni testovi - patološki nalaz amplitudno-integrirane elektroencefalografije (aEEG), EEG-a, vidno evociranih potencijala te magnetske rezonancije (difuzijske i T1/T2 snimke) [28].

Zbroj po Apgarovoj nije značajan za individualnu prognozu, međutim populacijske su studije ukazale na povezanost između niskog zbroja u 5. minuti i cerebralne paralize (20 do 100 puta veći relativni rizik u odnosu na djecu sa zbrojem >7 u 5. minuti) [19]. Odd i suradnici istraživali su povezanost kvocijenta inteligencije s niskim zbrojem po Apgarovoj, resuscitacijom i znakovima neonatalne encefalopatije. Njihovi rezultati govore da je čak i novorođenčad koja nije imala simptome encefalopatije, ako je imala Apgarin zbroj manji od 7 u prvoj ili petoj minuti, ili bila reanimirana neovisno o zbroju, pod povećanim rizikom za nizak kvocijent inteligencije [29,30].

1.2.3. Diferencijalna dijagnoza

Zbog dostupnih terapijskih mogućnosti, važno je ispravno odrediti etiologiju neonatalne encefalopatije. Osim hipoksije-ishemije, kao potencijalne uzroke valja razmotriti razvojne, kromosomske i metaboličke abnormalnosti, autoimune bolesti, koagulacijske poremećaje, infekcije, traumatu, IUGR, multiple gestacije, antepartalnu hemoragiju te trajni poprečni položaj ili stav zatkom [3].

Radna skupina za neonatalnu encefalopatiju i cerebralnu paralizu donosi smjernice za definiranje akutnog peripartalnog ili intrapartalnog hipoksijsko-ishemijskog događaja uzrokom neonatalne encefalopatije. Oni predlažu skup indikatora koji obuhvaća kliničku sliku novorođenčeta i njegov razvojni ishod te čimbenike koji pridonose vjerojatnosti da je encefalopatija postasfiktične etiologije (Tablica 3). Što je više tih elemenata prisutno, veća je vjerojatnost da je u patogenezi encefalopatije peripartalna hipoksija-ishemija [4].

Tablica 3: Indikatori hipoksije-ishemije kao uzroka neonatalne encefalopatije (prema Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy, 2014) [4].

1. Status novorođenčeta	
Apgar zbroj	Manji od 5 u 5. i 10. minuti
Metabolička acidoza u krvi umbilikalne arterije	pH < 7
	Manjak baza ≥ 12 mmol/L
Radiološki dokaz akutne ozljede mozga	MRI
	MRS
Multiorgansko zatajenje	
2. Dodatni čimbenici	
Sentinel događaj neposredno prije ili tijekom poroda	Ruptura uterusa
	Teška abrupcija posteljice
	Prolaps pupkovine
	Embolija amnionskom tekućinom s produljenom hipotenzijom i hipoksemijom majke
	Kardiovaskularni kolaps majke
	Fetalna eksangvinacija
Kardiotokogram	III. kategorija zapisa
	Tahikardija s opetovanim deceleracijama
Vrijeme i vrsta ozljede na radiološkim snimkama sukladna etiologiji akutnog peripartalnog ili intrapartalnog događaja	
Nedostatak dokaza o drugim uzrocima encefalopatije kao što su:	Abnormalni rast fetusa
	Infekcija majke
	Fetomaternalna hemoragija
	Neonatalna sepsa
	Kronične lezije placente
3. Ishod: spastični ili diskinetički tip cerebralne paralize	

1.3. Etiologija perinatalne asfiksije u terminske novorođenčadi

1.3.1. Patologija trudnoće

Kronične nezarazne bolesti majke, kao i one koje se prvi put javljaju u trudnoći, mogu interferirati s razvojem posteljice i adekvatnom opskrbom fetusa kisikom i hranjivim tvarima. Takve bolesti s jedne strane povećavaju rizik za razvoj peripartalnih komplikacija poput abrupcije placente, a s druge strane čine dijete vulnerabilnijim na kratke epizode hipoksije koje u normalnom porodu nastupaju zbog kontrakcija maternice i prolaska kroz porođajni kanal. Također, uzrokuju intrauterini zastoje u rastu koji je i sam rizični čimbenik za asfiksiju. Insuficijencija placente povezana je s majčinim bolestima poput hipertenzije, bubrežnih bolesti, šećerne bolesti i pretilosti.

Hipertenzivni poremećaji su kronična arterijska hipertenzija, izolirana sistolička hipertenzija, hipertenzija u trudnoći, preeklampsija (hipertenzija uz proteinuriju) i eklampsija (preeklampsija uz konvulzije). U trudnoći kompliciranoj hipertenzijom dolazi do nepravilnog razvoja krvožilja posteljice, što uzrokuje poremećaj hemodinamike, intermitentne spontane vazokonstrukcije te iregularnosti perfuzije, odnosno hipoperfuzije praćene reperfuzijom, koji zajedno dovode do kroničnog oksidativnog stresa posteljice [31]. Posteljica je manjeg volumena, težine i površine od onih u normotenzivnoj trudnoći, s većim brojem infarciranih i kalcificiranih područja [32]. Smanjeni protok kroz posteljicu, gubitak njezinog integriteta i ozljeda endotela dovode do neadekvatne fetoplacentarne cirkulacije i fetalne hipoksije koju prati asfiksija [33].

Od bubrežnih bolesti, u žena fertilne dobi najčešći je kronični glomerulonefritis. U takvih je trudnoća povećani rizik za hipertenziju i preeklampsiju, intrauterini zastoj u rastu i prematuritet. Trudnoća može inducirati pogoršanje bubrežne funkcije, a stupanj albuminurije u pozitivnoj je korelaciji sa neonatalnom asfiksijom i mortalitetom [34].

Šećerna bolest, ako je teška ili neliječena, povećava rizik za fetalne i neonatalne komplikacije. Iako točna patogeneza nije poznata, pretpostavlja se kako fetalna hiperglikemija i hiperinzulinizam koji potiču anabolizam i povećavaju potrošnju kisika, u kombinaciji s vaskularnim komplikacijama na razini posteljice, dovode do relativne

hipoksemije. Posteljичne abnormalnosti uključuju smanjeni omjer težina fetusa i placente, degenerativne lezije (fibrinoidna nekroza i vaskularne lezije) i nezrelost vila. Pokazalo se kako su majčine vrijednosti HbA1c u posljednjem mjesecu trudnoće u korelaciji s fetalnom eritropoezom, što ukazuje na povezanost razine glukoze u krvi majke sa hipoksemijom fetusa [35].

Pretilost majke također se pokazala važnim rizičnim čimbenikom za perinatalnu asfiksiju, a rizik raste s većim indeksom tjelesne težine. Mehanizam kojim pretilost dovodi do asfiksije nije poznat, no pretpostavlja se kako upala uzrokovana adipokinima i lipotoksičnost slobodnih masnih kiselina rezultiraju oksidativnim stresom i endotelnom disfunkcijom posteljice [36].

Anemija majke može se odraziti smanjenom opskrbom kisikom koja je praćena smanjenim rastom placente i fetusa. Niske koncentracije majčinog hemoglobina povezuju se sa smanjenom težinom posteljice, hipotrofijom fetusa, niskim Apgar zbrojem i perinatalnom asfiksijom. Brojne studije su pokazale kako je prevalencija anemije u majki asfiktične novorođenčadi veća od one u majki čija djeca nisu pretrpjela asfiksiju (44.4-91.2% u usporedbi s 37.6%). S težinom anemije i ta razlika postaje izrazitija [33]. U istraživanju Mohana i suradnika 23.3% majki asfiktične djece bolovalo je od teške anemije, u usporedbi s prevalencijom od tek 5% u majki djece koja nisu imala asfiksiju [37].

Bolesti štitnjače, osobito ako su nekontrolirane, povezuju se s intrauterinim zastojem u rastu, preranim rođenjem i hipertenzivnim poremećajima u trudnoći. Neliječena hipotireoza uz to uzrokuje i neurorazvojne posljedice. Međutim, hipotireoza i hipertireoza kao samostalni čimbenici ne povisuju rizik za perinatalnu asfiksiju [36].

Trudnoće opterećene bolestima majke pod pojačanim su nadzorom, i u takvim je slučajevima prag za intervencije u porodu niži. Iz tih su razloga neke retrospektivne studije slučajeva i kontrola pokazale kako bolesti majke ne predstavljaju povećani rizik za perinatalnu asfiksiju [38,39].

U patologiju trudnoće ubrajaju se i stanja poput intrauterinog zastoja u rastu, oligohidramnija i polihidramnija.

Intrauterini zastoj u rastu javlja se u dva oblika. U ranoj trudnoći zbog genetskih, metaboličkih i infektivnih bolesti fetusa dolazi do simetričnog zastoja u rastu, dok u posljednjem tromjesečju uslijed poremećene uteroplacentarne funkcije (preeklampsija, hipertenzija, šećerna bolest) ili nutritivnih deficita dolazi do asimetričnog zastoja u

rastu [40]. Novorođenčad s IUGR-om sklona je različitim komplikacijama po rođenju, uključujući perinatalnu asfiksiju koja može nastati zbog niza razloga, kao što su kronična fetalna hipoksija superponirana akutnom hipoksijom, akutni sentinel događaj poput abrupcije placente, insuficijencija posteljice, preeklampsija i eklampsija [41]. U istraživanju Yadava i suradnika, IUGR je opažen u više od trećine asfiktične novorođenčadi [33].

Polihidramniji komplicira 1-3,5% trudnoća. Povezan je s fetalnim malformacijama i majčinom šećernom bolešću, no u najvećem je broju slučajeva idiopatski. Povećava rizik za prolaps pupkovine, abrupciju placente, prijevremeni porođaj i perinatalnu smrtnost. U jednom istraživanju trudnoća kompliciranih polihidramnijem četvrtina novorođenčadi bila je asfiktična [42].

Oligohidramniji je praćen visokom stopom komplikacija u trudnoći te neonatalnim morbiditetom i mortalitetom. Udružen s bolestima poput fetalnih malformacija, zastoja u rastu ili majčine hipertenzije, povećava rizik da ta stanja izazovu nepovoljni neonatalni ishod. U studiji Golana i suradnika, koji su pratili trudnoće komplicirane oligohidramnijem u drugom i trećem tromjesečju, 11% djece imalo je Apgar ocjenu manju od 7 u prvoj minuti, 29% je imalo mekonijem obojenu plodovu vodu, a 8% kardiokografske abnormalnosti [43]. Međutim, kada je izolirani nalaz, oligohidramniji nije rizični čimbenik za perinatalnu asfiksiju, što su pokazali Ahmad i Munim usporedivši Apgar zbrojeve djece bez i one sa izoliranim oligohidramnijem [44].

Blizanačka trudnoća može biti rizični čimbenik za perinatalnu asfiksiju, osobito u drugog blizanca. Povećava rizik za depresiju disanja i sindrom respiratornog distresa [45].

1.3.2. Patologija porođaja

Porođaj kompliciran krvarenjem uslijed abrupcije posteljice ili ruptуре uterusa ugrožava uteroplacentarnu cirkulaciju i dovodi do akutne hipoksemije fetusa. Jednak učinak ima i rijetka fetomaternalna hemoragija.

Abrupcija posteljice komplicira 3-10 na 1000 trudnoća i označava odvajanje posteljice koje prethodi porodu djeteta. To je hitno stanje koje može biti različitog opsega, a u najtežim slučajevima dovodi do hemoragijskog šoka majke i akutne hipoksemije fetusa. Razni su autori ukazali na statistički značajnu povezanost između

abrupcije posteljice i perinatalne asfiksije, odnosno neonatalne encefalopatije (OR 3,57-41,01) [36,39,46].

Ruptura uterusa rijetko je hitno stanje koje ugrožava živote majke i djeteta. Norveški su autori u studiji koja je u četiri desetljeća obuhvatila 2.4 milijuna porođaja pokazali da ruptura uterusa u 26.2% uzrokuje intrapartalnu ili neonatalnu smrt, a u 6.1% hipoksijsko-ishemijsku encefalopatiju. Rizik za smrtni ishod povećavaju odvajanje posteljice, ekstruzija fetusa i vrijeme do poroda dulje od 30 minuta [47].

Placenta previja povezna je s neželjenim perinatalnim ishodima poput perinatalnog mortaliteta, depresije disanja, sindroma respiratornog distresa, anemije, intraventrikularnog krvarenja i niskog Apgar zbroja. Međutim, kada se u obzir uzmu čimbenici zabune poput gestacijske dobi, dobi majke i kongenitalnih anomalija, pokazalo se da je statistički značajna jedino povezanost sa RDS-om i anemijom, odnosno da placenta previja nije rizični čimbenik za perinatalnu asfiksiju [48].

Korioamnionitis, vrućica majke u porodu i perinatalna infekcija povećavaju rizik za neonatalnu encefalopatiju i cerebralnu paralizu, a isto vrijedi i za genitourinarne, pa i respiratorne infekcije u trudnoći [49]. Infekcije, kada su udružene s asfiksijom drugog uzroka, povećavaju opseg reperfuzijske ozljede mozga. Kada su izolirane, mogu dovesti do ozljede mozga posredstvom endotoksina i proinflammatoryh citokina. Endotoksini svojim djelovanjem na kardiorespiratorni sustav dovode do cerebralne hipoperfuzije, a proinflammatory citokini aktiviraju apoptozu u oligodendrocitima [50].

Vaginalni porod može biti otežan ili onemogućen zbog cefalopelvine disproporcije, distocije i inercije maternice.

Inercija uterusa označava slabe, kratkotrajne i rijetke kontrakcije praćene neadekvatnim širenjem vrata maternice u prvoj fazi poroda, odnosno zastojem u drugoj fazi. Uzrokuju je malprezentacija, cefalopelvina disproporcija, abnormalnosti porođajnog kanala, psihološki poremećaji, endokrinološke i druge abnormalnosti. Kada je udružena s prijevremenim prsnućem plodovih ovoja, nosi rizik za perinatalnu infekciju, dok se rizik za asfiksiju minimalizira terapijskim, medikamentnim i kirurškim postupcima [51].

Cefalopelvina disproporcija označuje nesklad u veličini porođajnog kanala i fetusa, koji onemogućuje sigurni vaginalni porod. Javlja se uz usku zdjelicu, makrosomiju fetusa, pretilost majke i polihidramniju. Porod se dovršava carskim rezom, a od

komplikacija su najopasnije ruptura uterusa i intrapartalna smrt čeda. Apgarin zbroj manji od 7 u prvoj se minuti nalazi u 27.2% [52].

Distocija ramena je opstetrička hitnost o kojoj govorimo kada su, nakon porođaja glavice, potrebni dodatni manevri za omogućavanje porođaja ramena. Uzrokovana je fetalnom makrosomijom. Češća je u djece majki dijabetičarki nego u druge makrosomne djece. Povezuje se s porođajnom traumom i asfiksijom [53]. Do asfiksije dolazi zbog kompresije pupčane vrpce ili zbog kompresije krvnih žila vrata, koja dovodi do centralne venske opstrukcije, ekscesivne stimulacije vagusa i posljedične bradikardije [54].

Kompresija pupčane vrpce, do koje može doći prilikom prolapsa pupkovine i stezanja pupkovine u situacijama kada postoji pravi čvor ili je pupkovina omotana dijelova tijela fetusa, može ozbiljno narušiti oksigenaciju fetusa i uzrokovati asfiksiju. Opstrukcija protoka zahvaća umbilikalnu venu tankih stijenki i sprječava dotok krvi fetusu, dok se protok kroz umbilikalne arterije nastavlja, dovodeći do hipovolemije i hipotenzije praćene acidozom. Kada je pupčana vrpca omotana oko vrata fetusa, dodatni mehanizam ozlijede može biti mehanička opstrukcija vratnih vena te opstrukcija arterija uzrokovana spazmom koji je, poput porasta vagalnog tonusa, odgovor na kompresiju karotidnih arterija. Rezultat je cerebralna hipoperfuzija i hipoksija [55].

Mnoga od ovih stanja praćena su patološkim nalazom CTG-a, mekonijском plodnom vodom i fetalnom acidozom. Često takva akutna događanja rezultiraju hitnim carskim rezom, a rizik za asfiksiju korelira sa stupnjem hitnoće (za ne-elektivni rez OR=7, a za hitni carski rez OR=35.7) [39].

1.3.3. Bolesti novorođenčeta

Kongenitalne bolesti, razvojni sindromi i različite anomalije mogu utjecati na fetalni kardiorespiratorni sustav. Srčane greške, bolesti dijafragme, malformacije prsnog koša i slabost respiratorne muskulature oštećuju sposobnost novorođenčeta da održi primjerenu oksigenaciju i stoga mogu dovesti do asfiksije.

2. Ciljevi

Primarni cilj ovog istraživanja bio je odrediti incidenciju perinatalne asfiksije u novorođenčadi rođene s navršenih 37 tjedana gestacijske dobi te opisati čimbenike rizika za asfiksiju u toj skupini. Sekundarni ciljevi bili su analiza povezanosti različitih čimbenika rizika, određivanje značaja indikatora asfiksije te prikaz karakteristika i morbiditeta oboljele novorođenčadi.

3. Materijali i metode

Provedeno je retrospektivno deskriptivno istraživanje u populaciji novorođenčadi zaprimljene u Odjel intenzivne terapije i Odjel za poluintenzivno liječenje Zavoda za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, rođene u razdoblju od 1.1.2016. do 31.12.2018. Kriteriji za uključivanje bili su Apgar zbroj manji ili jednak 7 u prvoj minuti života i rođenje s navršenih 37 tjedana gestacijske dobi. Uključena novorođenčad probrana je iz evidencijske knjige primljenih u odjele intenzivne i poluintenzivne skrbi, a podatci o bolestima majki, tijeku trudnoće i poroda te neonatalnim ishodima prikupljeni su iz otpusnih pisama novorođenčadi i njihovih majki. Novorođenčad je prema Apgaru u prvoj i petoj minuti podijeljena u tri skupine (Tablica 4). U daljnjem tekstu koristiti će se pojmovi teška, umjerena i blaga asfiksija koji se isključivo odnose na ovu podjelu.

Tablica 4: Podjela novorođenčadi u skupine ovisno o Apgar ocjeni u 1. i 5. minuti.

Stupanj asfiksije	Apgar u 1. minuti	Apgar u 5. minuti
Teška	≤ 3	≤ 7
Umjerena	4 - 7	≤ 7
Blaga	4 - 7	> 7

4. Rezultati

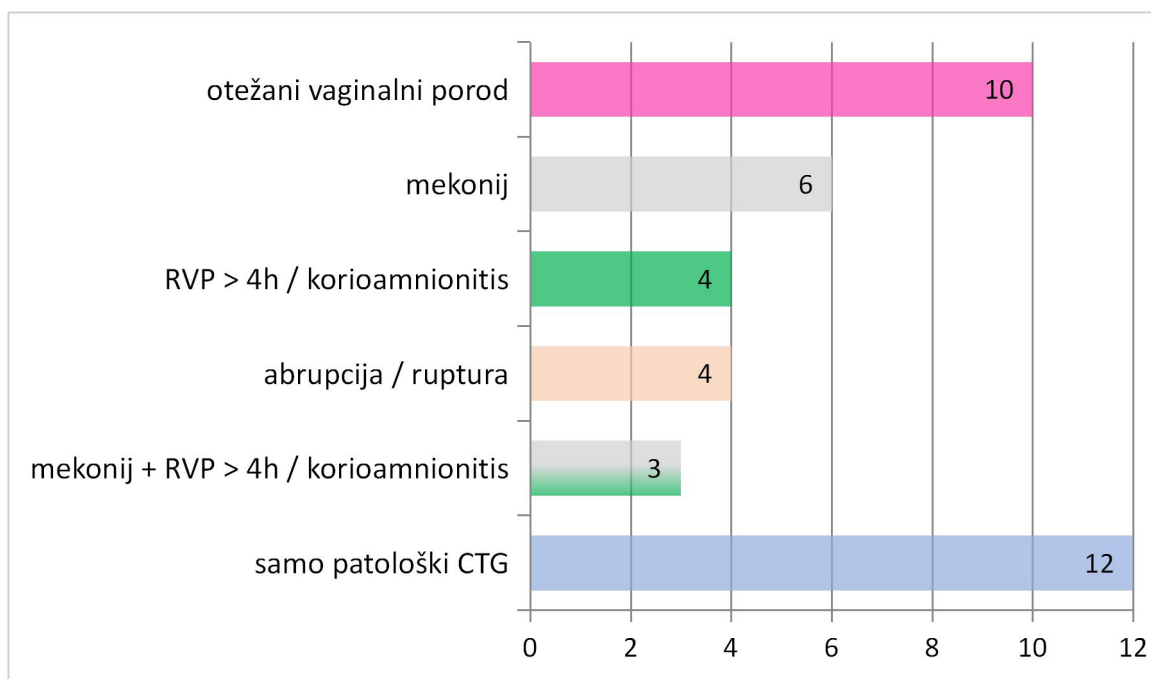
Od 10836 djece rođene u Klinici u trogodišnjem razdoblju, njih 108 je ispunjavalo kriterije za uključivanje u istraživanje. To odgovara incidenciji od 9,97 ‰. Prema navedenim kriterijima po Apgaru, tešku asfiksiju pretrpjelo je 20 djece (1.85‰), umjerenu 27 (2.49‰), a blagu 61 dijete (5.63‰).

Prosječna dob majki bila je 30.8 godina (od 17 do 44 godine), a prvorotkinje čine 45,4% slučajeva. Troje djece rođeno je iz blizanačkih, monokorionskih, biamnijskih trudnoća. Vaginalnim je porodom rođeno 31 dijete (28,7%), elektivnim carskim rezom 15 (13,9%), a hitnim carskim rezom 62 (57,4%). Tablica 5 prikazuje učestalost asfiksije različitog stupnja ovisno o načinu dovršetka poroda.

Tablica 5: Broj i udio teško, umjereno i blago asfiktične novorođenčadi u odnosu na način poroda.

Način dovršetka poroda	Teška asfiksija	Umjerena asfiksija	Blaga asfiksija
Vaginalni porod	8 (25,8%)	12 (38,7%)	11 (35,5%)
Hitni carski rez	12 (19,3%)	14 (22,6%)	36 (58,1%)
Elektivni carski rez	0 (0,0%)	1 (6,7%)	14 (93,3%)

Najčešći razlog za hitni carski rez bio je patološki kardiotokogram, prisutan kao (jedna od) indikacija u 40 slučajeva (64,5%). Češće je patološki CTG bio udružen s drugim indikacijama (66,7%), nego li izolirani razlog za odluku o hitnom carskom rezu (33,3%) (Grafikon 1). Mekonijska plodova voda ukupno je bila prisutna u 20 novorođenčadi rođene hitnim carskim rezom (32,3%), a prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (>4h) ili korioamnionitis u njih 19 (30,6%). Vaginalni porod je bio onemogućen uslijed distocije ramena, cefalopelvine disproporcije, inercije uterusa ili otežane ekstrakcije u 21 trudnoći dovršenoj hitnim carskim rezom (33,9%). Četiri hitna carska reza učinjena su zbog abrupcije posteljice, te dva zbog rupture maternice.



Grafikon 1: Indikacije za hitan carski rez pridružene abnormalnom nalazu kardiotokeografije (N =40).

4.1. Prenatalni rizični čimbenici

Od 108 majki, njih 64 (59,3%) bolovalo je od kronične ili trudnoćom inducirane bolesti, koje uključuju hipertenzivne bolesti (kronična arterijska hipertenzija, izolirana sistolička hipertenzija, hipertenzija u trudnoći, preeklampsija), šećernu bolest (tip 1, tip 2, gestacijska), pretilost, bolesti štitnjače (hipotireoza i hipertireoza), anemiju, astmu, kronični bronhitis, multiplu sklerozu, sindrom policističnih jajnika, autoimune bolesti (sistemni eritematozni lupus, Sjögrenov sindrom) i psihoze. Prevalencija pojedinih, odnosno skupina bolesti u ovoj grupi majki novorođenčadi s asfiksijom prikazana je u tablici 6.

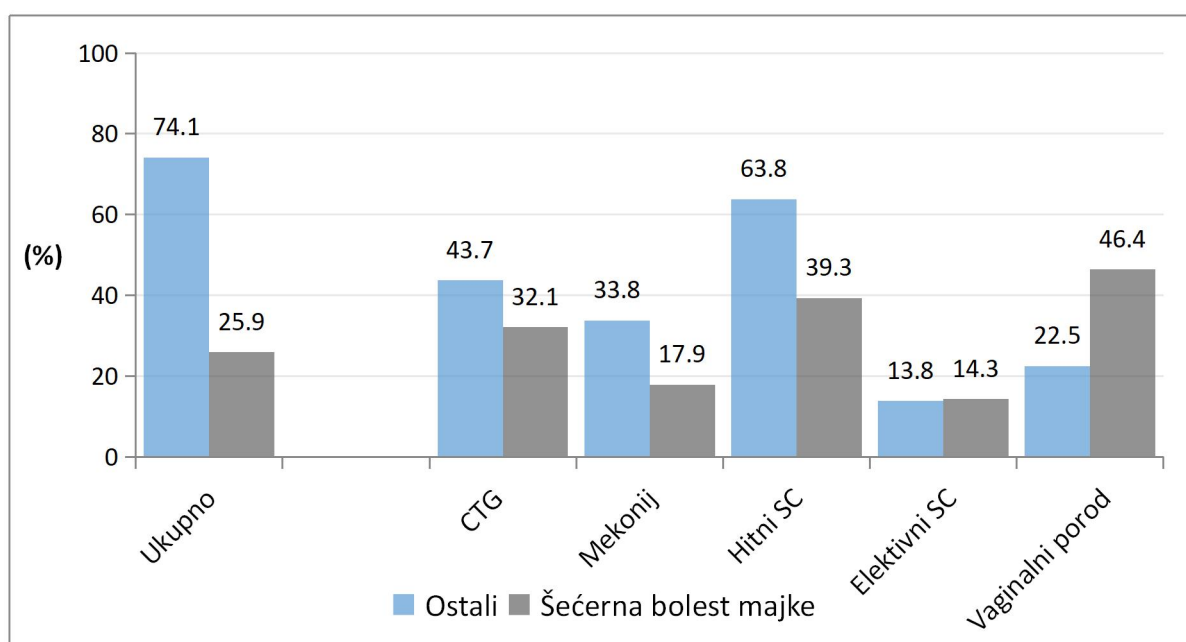
Tablica 6: Prevalencija kroničnih i trudnoćom induciranih bolesti, odnosno skupina bolesti u majki novorođenčadi s perinatalnom asfiksijom.

Bolest majke u trudnoći	N	%
izolirana šećerna bolest	17	15,7
multimorbiditet (hipertenzija, šećerna bolest, pretilost, bolesti štitnjače, anemija, kronične respiratorne bolesti)	14	13,0
izolirana bolest štitnjače	12	11,1
izolirana hipertenzivna bolest	9	8,3
izolirane ostale bolesti (MS, PCOS, AI bolesti, psihoza)	8	7,4
izolirana anemija ili kronična bolest dišnih putova	4	3,7
Nema bolesti majke	44	40,7
Ukupno	108	100

Najčešći prenatalni čimbenik rizika bila je šećerna bolest majke, prisutna u 28 (25,9%) slučajeva perinatalne asfiksije: u 5 kao izolirani faktor (4,6%), a u 23 (21,3%) udružena s drugim rizičnim čimbenicima. U 15 trudnoća kompliciranih šećernom bolesti postojale su intrapartalne komplikacije poput abrupcije posteljice, cefalopelvine disproporcije, distocije ramena, otežane ekstrakcije i abnormalnosti pupčane vrpce. U manje od polovine trudnoća opterećenih šećernom bolešću postojao je u porođaju indikator fetalne patnje: CTG i/ili mekonij u plodovoj vodi (Tablica 7, Grafikon 2).

Tablica 7: Incidencija patološkog kardiotokograma, mekonijske plodove vode i hitnog carskog reza u novorođenčadi s perinatalnom asfiksijom čije su majke bolovale od šećerne bolesti.

Stupanj asfiksije	TEŠKA N(%)	UMJERENA N(%)	BLAGA N(%)	ΣN (%)
Ukupno (%)	3 (10,7)	9 (32,1)	16 (57,1)	28 (100,0)
Abnormalni CTG	1	3	5	9 (32,1)
Mekonij u plodovoj vodi	0	0	5	5 (17,9)
Hitni carski rez	1	4	6	11 (39,3)



Grafikon 2: Usporedba incidencije znakova fetalne patnje i različitih načina dovršetka poroda ovisno o šećernoj bolesti majke.

Glede patologije same trudnoće, polihidramniji je bio prisutan u 9 trudnoća (8,3%), a intrauterini zastoj u rastu u 16 (14,8%). Od 16 novorođenčadi s nalazom IUGR-a, 6 ih je bolovalo od kongenitalnih bolesti i anomalija. U pet slučajeva u podlozi je bila hipertenzivna bolest majke (izolirana ili u komorbiditetu sa šećernom bolesti odnosno anemijom), a u pet slučajeva nema jasnog uzroka zastoja u rastu.

U ukupno 108 trudnoća, 31 majka (28,7%) liječena je radi urogenitalne infekcije (*Enterococci*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*) ili kliconoštva beta hemolitičkog streptokoka grupe B.

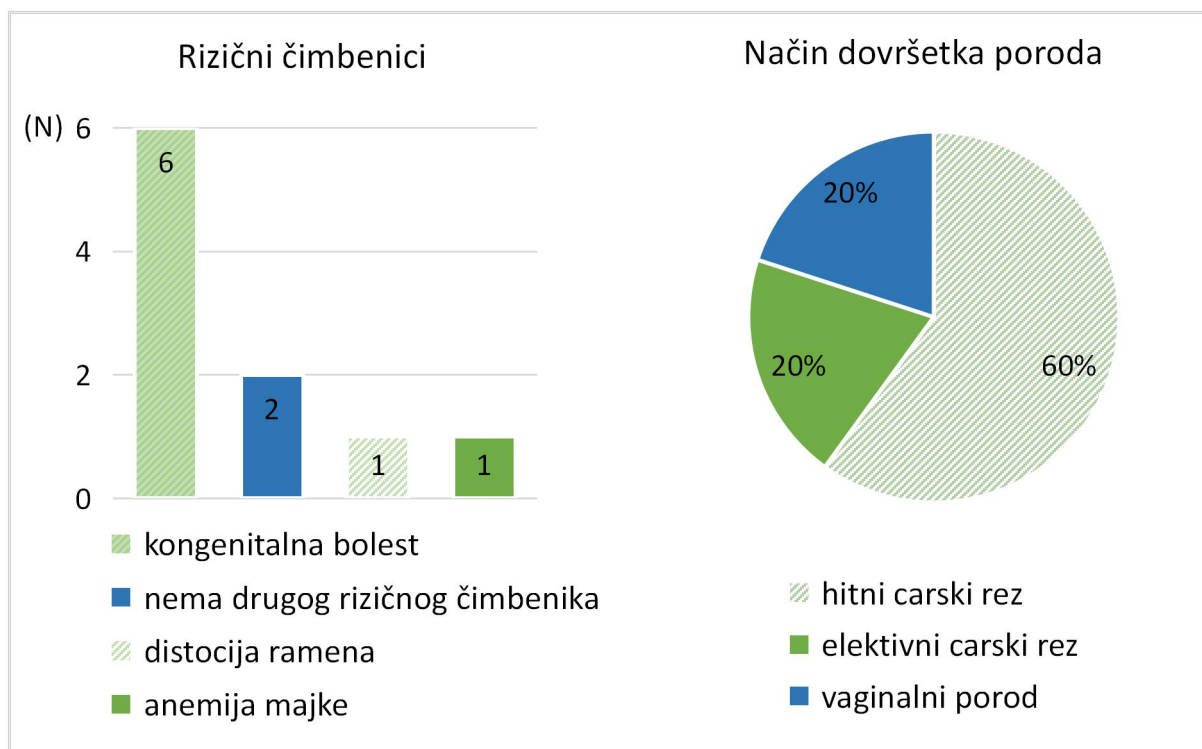
4.2. Intrapartalni rizični čimbenici

Prerano prsnuće plodovih ovoja, koje je prethodilo početku poroda za više od 4 sata, bilo je prisutno u 25 slučajeva (23,1%). Od toga je u 15 (60%) do porođaja proteklo više od 12 sati. Polovica potonjih rezultirala je teškom i umjerenom asfiksijom, dok je u 90% slučajeva u kojih je RVP trajao manje od 12 sati nastupila blaga asfiksija. Korioamnionitis i/ili perinatalna infekcija javili su se u 66,7% slučajeva RVP>12h i u 30% slučajeva RVP<12h (Tablica 8). Porod kompliciran korioamnionitisom ili vrućicom majke zabilježen je ukupno u 10 (9,3%), a perinatalna infekcija u 16 (14,8%) novorođenčadi.

Tablica 8: Ishodi porođaja kompliciranih prijevremenim prsnućem plodovih ovoja, ovisno o vremenu koje je proteklo do početka porođaja.

	4h < RVP < 12h	RVP > 12h
Broj slučajeva	10	15
Teška asfiksija	0	4 (26,7%)
Umjerena asfiksija	1 (10%)	3 (20%)
Blaga asfiksija	9 (90%)	8 (53,3%)
Korioamnionitis	3 (30%)	10 (66,7%)

U položaju glavom bilo je 96 novorođenčadi, a u poprečnom položaju dvoje. Od 10 novorođenčadi koja je bila u stavu zatkom, dvoje ih je rođeno vaginalnim porodom. To je ujedno i jedina novorođenčad koja osim položaja zatkom, nije imala drugih rizičnih čimbenika za asfiksiju (Grafikon 3).

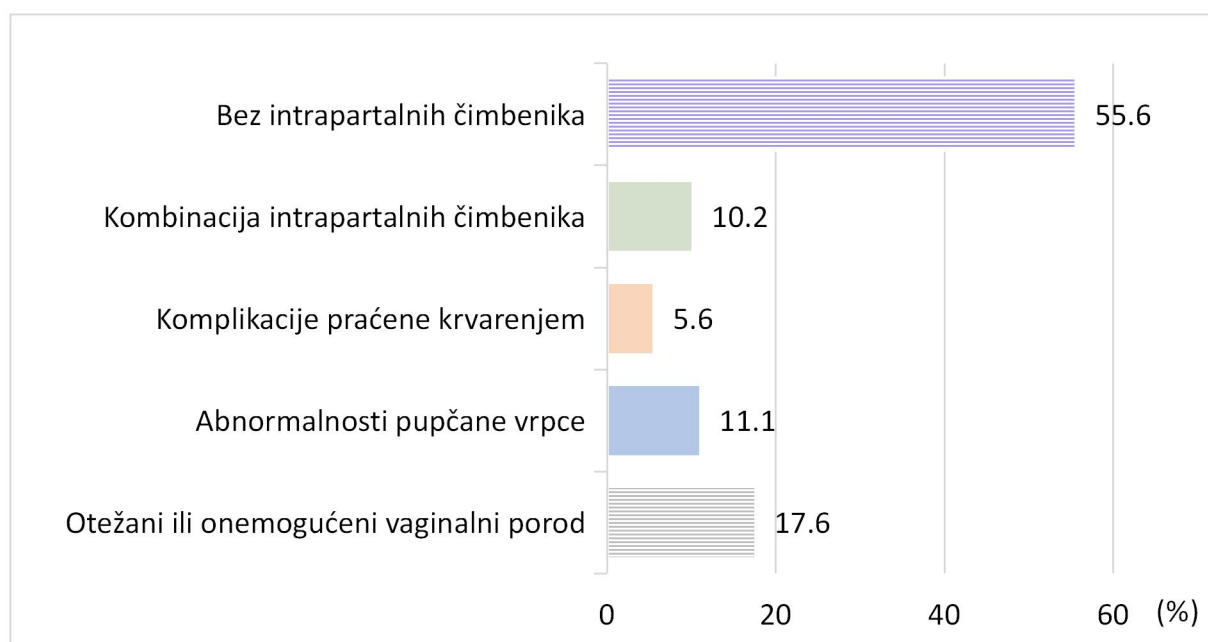


Grafikon 3: Rizični čimbenici za perinatalnu asfiksiju i način dovršetka poroda u novorođenčadi koja je bila u položaju zatkom.

Indikatori fetalne patnje bili su prisutni u 62 slučaja (57,4%). Od 108 poroda, abnormalni nalaz kardiokotografije bio je prisutan u njih 30 (27,8%), u 18 (16,7%) je plodova voda bila obojana mekonijem, dok su oba nalaza bila prisutna u 14 poroda (13%).

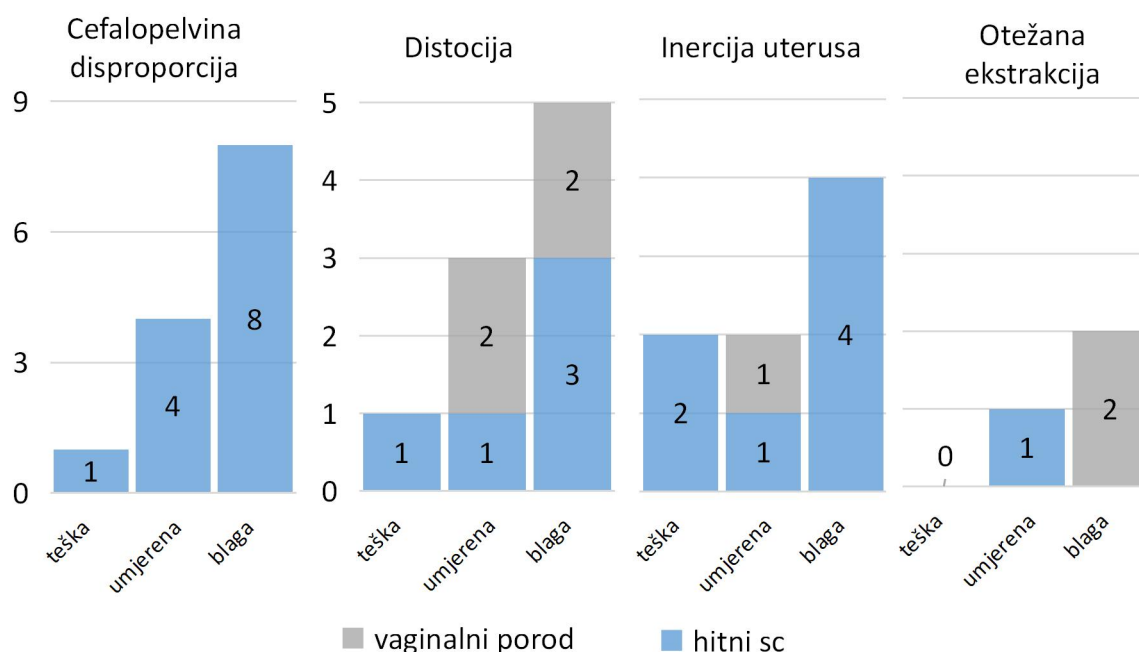
Komplikacije u porođaju, poput abrupcije posteljice, ruptуре uterusа, otežanog ili onemogućenog vaginalnog poroda i abnormalnosti pupčane vrpce bile su prisutne u 48 porođaja (44,4%), odnosno u 35% novorođenčadi s teškom, 52% s umjerenom i 49% novorođenčadi s blagom asfiksijom. Grafikon 4 pokazuje incidenciju intrapartalnih rizičnih čimbenika.

Od komplikacija praćenih krvarenjem, do ruptуре maternice došlo je u dva porođaja u majki sa stanjem nakon carskog reza i oba su rezultirala teškom asfiksijom. Do abrupcije posteljice došlo je u 6 slučajeva. Placenta previja bila je prisutna u 2 slučaja blage asfiksije, od kojih je jedan porod dovršen elektivnim, a drugi hitnim carskim rezom.



Grafikon 4: Incidencija intrapartalnih rizičnih čimbenika u novorođenčadi s perinatalnom asfiksijom (N=108).

Do otežanog ili onemogućenog vaginalnog poroda došlo je u 28 slučajeva, od čega je u 46,5% bila riječ o cefalopelvinoj disproporciji, a u 32,1% o distociji. U 10,7% takvih porođaja opisana je inercija uterusa, te u 10,7% otežana ekstrakcija. Tri četvrtine tih porođaja dovršeno je hitnim carskim rezom (Grafikon 5). U sedmero djece rođene iz poroda otežanog nekim od navedenih čimbenika, kao i u dvoje druge djece, bile su prisutne porođajne ozljede poput kefalhematoma, prijeloma ključne kosti, pareze brahijalnog pleksusa i tortikolisa.



Grafikon 5: Način dovršetka otežanih ili onemogućenih vaginalnih poroda i stupanj asfiksije novorođenčadi.

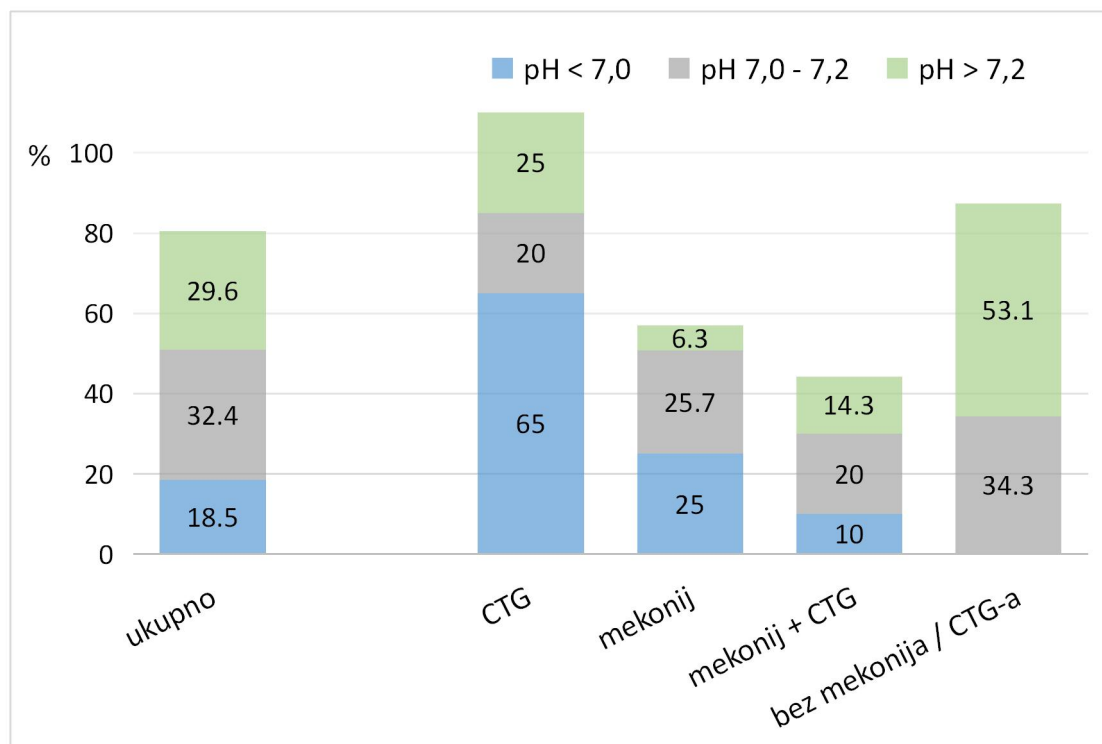
Do komplikacija vezanih uz pupčanu vrpcu došlo je u 21 porodu (19,4%), od čega je u jednom porodu bila riječ o prolapsu pupkovine, u 4 slučaja bio je prisutan pravi čvor, pupčana vrpca bila je omotana oko vrata djeteta u 14, a oko nožice u 2 slučaja. Gotovo 80% djece rođene s pupkovinom omotanom oko vrata, polovina djece s čvorom pupkovine, te novorođenčad s prolapsom pupkovine, odnosno pupkovinom omotanom oko nožice zadobilo je tek blagu asfiksiju. Od dvoje novorođenčadi koje je uz FUCC imalo tešku asfiksiju, jedno je bolovalo od kongenitalnih bolesti, a u drugoga je majčina anamneza bila opterećena kroničnim bolestima.

4.3. Neonatalni ishodi

U više od polovice novorođenčadi bila je prisutna većinom metabolička acidoza u umbilikalnoj krvi - pH je bio manji od 7,0 u 18,5%, a manji od 7,20 u 32,4% novorođenčadi. U novorođenčadi s pH < 7,0, njih 40% je imalo tešku, 30% umjerenu i 30% blagu asfiksiju. Porod je dovršen hitnim carskim rezom u 70% takvih slučajeva, a vaginalno u preostalih 30% (Tablica 9). U sve novorođenčadi s pH < 7,0 u umbilikalnoj krvi postojali su znakovi fetalne patnje, dok u više od trećine djece s pH 7,0 -7,20 nije bilo takvih indikatora, a CTG je bio abnormalan u tek 40% (Grafikon 6). U 21 novorođenčeta ne postoji podatak o pH umbilikalne krvi.

Tablica 9: Način dovršetka poroda, stupanj asfiksije i incidencija rizičnih čimbenika ovisno o pH umbilikalne krvi.

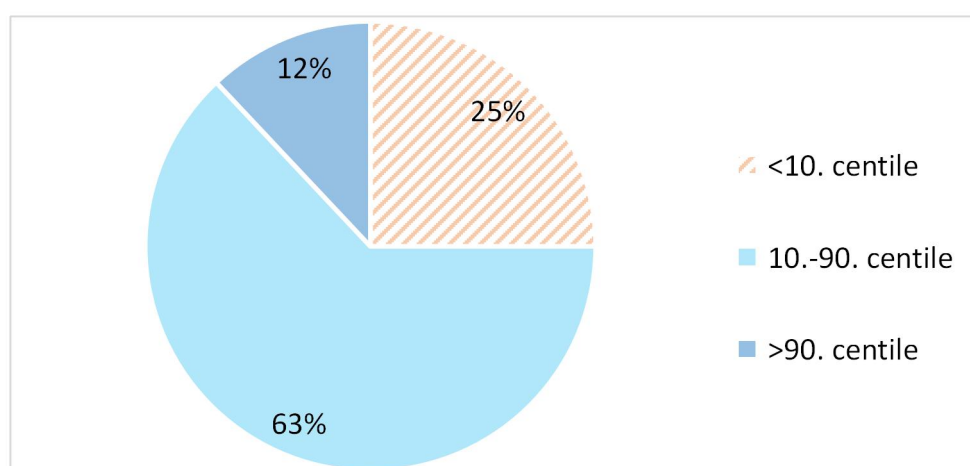
	Ukupno (%)	pH		
		< 7,0	7,0-7,2	> 7,2
Ukupno	108 (100,0)	20(18,5)	35 (32,4)	32 (29,6)
Stupanj asfiksije				
Teška	20 (18,5)	8 (40,0)	7 (20,0)	0 (0,0)
Umjerena	27 (25,0)	6 (30,0)	10 (28,6)	8 (25,0)
Blaga	61 (56,5)	6 (30,0)	18 (51,4)	24 (75,0)
Rizični čimbenici				
Kronične bolesti majke	64 (59,3)	12 (60,0)	20 (57,1)	18 (56,3)
Otežani vaginalni porod	28 (25,9)	4 (20,0)	14 (40,0)	6 (18,8)
Abnormalnosti pupkovine	20 (18,5)	3 (15,0)	10 (28,6)	5 (15,6)
Komplikacije praćene krvarenjem	10 (9,3)	7 (35,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Način poroda				
Vaginalni porod	31 (28,7)	6 (30,0)	11 (31,4)	14 (26,4)
Hitni carski rez	57 (57,4)	14 (70,0)	21 (60,0)	20 (62,5)
Elektivni carski rez	15 (13,9)	0 (0,0)	3 (8,6)	7 (21,9)



Grafikon 6: Incidencija znakova fetalne patnje ovisno o pH umbilikalne krvi.

Reanimacija je provedena u 70% teško asfiktčne (N=14), 70,4% umjereno (N=19) i 55,7% blago asfiktčne novorođenčadi (N=34).

Udio hipotrofične, eutrofične i hipertrofične novorođenčadi u uzorku djece s perinatalnom asfiksijom prikazan je na grafikonu 7.



Grafikon 7: Raspodjela tjelesne težine s obzirom na gestacijsku dob u asfiktčne novorođenčadi.

Jedna četvrtina djece s perinatalnom asfiksijom rođena je s težinom ispod 10. centile za gestacijsku dob. Od ukupno 27 hipotrofične novorođenčadi, 11 (40,7%) ih je bolovalo od kongenitalnih bolesti i malformacija, 10 (37%) ih je rođeno iz trudnoća kompliciranih IUGR-om, a u 4 (14,8%) nema očitog razloga za nisku rodnu masu. U jednom je slučaju u pitanju bila blizanačka, monokorionska biamnijska trudnoća, a u jednom je majka bolovala od hipotireoze u trudnoći. Tjelesnu težinu iznad 90. centile za dob imalo je 12% djece (Tablica 10). Najveći dio (61,5%) hipertrofične novorođenčadi imao je umjerenu asfiksiju, dok je do teške asfiksije došlo u jednog novorođenčeta, koje je bolovalo od prirođene greške srca i dijafragmalne hernije.

Tablica 10: Karakteristike novorođenčadi s perinatalnom asfiksijom i porođajnom težinom iznad 90. centile za gestacijsku dob (N=13).

	N	%
<i>Način dovršetka poroda</i>		
Vaginalni porod	7	53,8
uz distociju ramena	3	42,9
Hitni carski rez	6	46,2
zbog cefalopelvine disproporcije	2	33,3
zbog prolapsa pupkovine	1	16,7
zbog znakova fetalne patnje	2	33,3
<i>Kronične i trudnoćom inducirane bolesti majke</i>		
Šećerna bolest	7	53,8
Hipotireoza	4	30,8
Hipertenzija	3	23,1
<i>Novorođenče</i>		
Reanimacija	5	38,5
Porođajne ozlijede	4	30,8
Kongenitalne bolesti i anomalije	2	15,4

U analizirane novorođenčadi kao otpusna dijagnoza u 62 slučaja (57,4%) navedena je perinatalna asfiksija, u 3 (2,8%) sindrom respiratornog distresa, u 13 (12%) prolazne smetnje prilagodbe, te u 13 prolazna tahipneja.

Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija dijagnosticirana je u 11 novorođenčadi (9,3%), a intrakranijalno krvarenje nađeno je u njih još 4. Terapijska hipotermija primijenjena je u 5 slučajeva HIE. Tablica 11 prikazuje karakteristike novorođenčadi u koje je dijagnosticirana hipoksijsko-ishemijska encefalopatija.

Tablica 11: Karakteristike novorođenčadi oboljele od hipoksijsko-ishemijske encefalopatije (N=11).

	N	%
<i>Ishodi</i>		
Teška asfiksija	6	54,5
Umjerena asfiksija	3	27,3
Blaga asfiksija	2	18,2
pH umbilikalne arterije <7,0	6	54,5
pH umbilikalne arterije 7,0 - 7,2	5	45,5
Terapijska hipotermija	5	45,5
Smrt u ranom neonatalnom razdoblju	1	9,1
<i>Prenatalni čimbenici rizika</i>		
Šećerna bolest majke	4	27,3
Kronična respiratorna bolest majke	2	18,2
Hipertenzivna bolest majke	1	9,1
<i>Intrapartalni čimbenici rizika</i>		
Disproporcija / distocija / inercija uterusa / otežana ekstrakcija	3	36,4
Ruptura uterusa	1	9,1
Abrupcija placente	1	9,1
<i>Način dovršetka poroda</i>		
Hitni carski rez	9	81,8
Vaginalni porod	2	18,2
<i>Kongenitalne bolesti i malformacije</i>	2	18,2

Gotovo petinu novorođenčadi s perinatalnom asfiksijom (19,4%) čine djeca oboljela od kongenitalnih bolesti i anomalija, kao što su osteogenesis imperfecta, arthrogriposis multiplex, Downov sindrom, Edwardsov sindrom, prirođene srčane

greške, obostrana pareza *nn. frenici*, prirođena dijafragmalna hernija, ageneza bubrega, spina bifida, mikrocefalija, makrocefalija i različita stigmata. Trećina te djece imala je tešku, trećina umjerenu, a trećina blagu asfiksiju. Njih 28,6%, odnosno šestero djece preminulo je uslijed kardiorespiratorne insuficijencije u ranom neonatalnom razdoblju. To su ujedno i jedini smrtni slučajevi u istraživanoj populaciji.

Četrnaest novorođenčadi (13%) premješteno je radi daljnjeg liječenja u druge tercijarne centre, u Kliniku za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb te u Kliniku za dječje bolesti Zagreb.

U 88 novorođenčadi liječenje je nastavljeno u odjelima intenzivne i poluintenzivne skrbi, gdje je novorođenčad boravila u prosjeku 7.6 dana. Novorođenčad zaprimljena u Odjel za poluintenzivno liječenje boravila je ondje u prosjeku 5.8 dana. Novorođenčad primljena u Odjel intenzivne terapije liječena je tamo u prosjeku 4.36 dana, a liječenje je nastavljeno u Odjelu za poluintenzivno liječenje kroz prosječno 5 dana.

Tablica 12: Ishodi novorođenčadi s perinatalnom asfiksijom

ISHOD	N	%
Smrt u ranom neonatalnom razdoblju	6	5,6
Premještaj u druge tercijarne centre	14	13,0
Liječenje u jedinicama poluintenzivne i intenzivne skrbi Klinike	88	81,5

5. Rasprava

U provedenom istraživanju dobivena incidencija terminske novorođenčadi s Apgar ocjenom ≤ 7 u 1. minuti iznosi 9,97%. Unatoč tome što je "klasični" kriterij za perinatalnu asfiksiju Apgar zbroj ≤ 3 u 5. minuti, u ovom je istraživanju kriterij proširen. Korištenje "klasičnog" kriterija prikladno je za istraživanje kratkoročnih i dugoročnih ishoda novorođenčadi s perinatalnom asfiksijom, međutim, s obzirom na to da reanimacija koja se provodi u većine takve novorođenčadi bitno poboljšava i ishod i zbroj u 5. minuti, u istraživanju samih rizičnih čimbenika prikladno je koristiti prošireni kriterij. Zaključci doneseni na temelju dobivenih rezultata podložni su pogrešci zbog veličine uzorka.

U ovom istraživanju, asfiktična je novorođenčad u 72,3% slučajeva rođena carskim rezom - u 80% hitnim, a u 20% slučajeva elektivnim. Incidencija carskog reza je dakle tri puta veća od one iz podataka o svim porođajima u Klinici za ženske bolesti i porode, gdje se kreće između 26 i 28%. Visoka povezanost carskog reza i perinatalne asfiksije može se tumačiti iz dvije perspektive. S jedne strane, uzroci asfiksije u velikom su broju slučajeva indikacija za hitni carski rez. S druge strane, novorođenčad rođena carskim rezom podložna je depresiji zbog anestezije i stoga se u takvog načina dovršetka trudnoće i može očekivati niži Apgar zbroj. U ovom istraživanju, trudnoće dovršene vaginalnim porodom u 64,5% slučajeva rezultirale su teškom ili umjerenom asfiksijom, u usporedbi s 35,1% u trudnoća dovršenih carskim rezom. Moglo bi se zaključiti da je carski rez zaštitni čimbenik, međutim valja uzeti u obzir i mogućnost da je dio novorođenčadi s blagom asfiksijom, a koja je rođena carskim rezom, imala Apgar zbroj u 1. minuti ≤ 7 zbog utjecaja same anestezije, što bi značilo da je udio teško i umjereno asfiktične novorođenčadi u toj skupini zapravo veći, i ne toliko različit od onoga u djece rođene vaginalno.

Različiti prenatalni rizični čimbenici za asfiksiju najčešće su se pojavljivali u kombinacijama. Od kroničnih i trudnoćom induciranih bolesti majke, najčešća je bila šećerna bolest, s incidencijom od 25,9%. U skupini djece oboljele od hipoksijsko - ishemijske encefalopatije, incidencija šećerne bolesti majki je 27,3%. To je značajno više od incidencije šećerne bolesti u trudnoći u zapadnim zemljama (1,2-6,8%) [56]. Iako je Klinika za ženske bolesti i porode tercijarni centar s očekivano višom

incidencijom trudnoća kompliciranih šećernom bolesti nego u ostalim rodilištima, incidencija u istraživanoj skupini veća je i od ukupne zabilježene u Klinici, koja je za 2018. godinu iznosila 17,48%. U više od polovine slučajeva, uz šećernu je bolest postojao i neki superponirani intrapartalni čimbenik rizika. Ako uspoređujemo porođaje u ovoj skupini s onima u cijelom uzorku, dobivamo podatak da je, usprkos sličnoj distribuciji teške i umjerene, odnosno blage asfiksije, incidencija znakova fetalne patnje bila upola manja u skupini trudnoća kompliciranih dijabetesom (Grafikon 2), što bi moglo odražavati planirani završetak takvih trudnoća, ali i na važnost kronične hipoksemije u patofiziologiji perinatalne asfiksije.

Gotovo u četvrtine slučajeva bilo je prisutno prijevremeno prsnuće plodovih ovoja. Pokazalo se kako je duljina vremena koja je protekla do poroda u korelaciji ne samo s incidencijom korioamnionitisa, već i sa težinom asfiksije (Tablica 8). Tako je 46% djece s RVP >12h imalo tešku ili umjerenu asfiksiju, u usporedbi s tek 10% novorođenčadi kod koje je RVP trajao između 4 i 12 sati. Ovaj podatak ukazuje na važnost pravovremenog dovršetka poroda kompliciranih prijevremenim prsnućem plodovih ovoja.

U 44,4% postojali su intrapartalni čimbenici rizika, poput abrupcije posteljice, rupture maternice, cefalopelvine disproporcije, distocije ramena i abnormalnosti pupkovine. Najčešće, u četvrtine asfiktične novorođenčadi, vaginalni porod je bio otežan ili onemogućen stanjima kao što su cefalopelvina disproporcija, distocija ramena, inercija uterusa i otežana ekstrakcija, od čega su u trećini slučajeva postojale abnormalnosti pupkovine. Takvi su porodi u 75% dovršeni carskim rezom. U četvrtine novorođenčadi rođene vaginalnim putem, ni jedno nije imalo tešku asfiksiju, što upućuje na dobru procjenu potrebe za carskim rezom u slučajevima otežanog vaginalnog poroda.

Znakovi fetalne patnje indikativni su za niske vrijednosti pH iz umbilikalne krvi. Abnormalni kardiotokografski nalaz i/ili mekonij u plodovoj vodi bili su prisutni u 100% novorođenčadi s pH < 7,0 u usporedbi sa 46,9% novorođenčadi s pH > 7,2. Vrijednosti Apgar zbroja također su u korelaciji sa stupnjem acidoze, međutim podatak da je gotovo trećina novorođenčadi s pH < 7,0 u ovom istraživanju svrstana u skupinu s blagom asfiksijom, upućuje na ograničenja Apgar ocjene glede dijagnoze same asfiksije.

U skupini novorođenčadi oboljele od hipoksijsko - ishemijske encefalopatije incidencija rizičnih čimbenika poput kroničnih bolesti majke i intrapartalnih

komplikacija veća je od incidencije u ukupnom uzorku. U sve je novorođenčadi pH iz krvi umbilikalne arterije bio manji od 7,2. Dio je djece imao Apgar zbroj koji odgovara blagoj asfiksiji, što ukazuje na manjkavost tog dijagnostičkog kriterija za perinatalnu asfiksiju.

6. Zaključak

Etiopatogeneza perinatalne asfiksije uključuje različite skupine rizičnih čimbenika koji se pojavljuju samostalno ili, češće, u kombinacijama. Bolesti majke interferiraju s razvojem posteljice i dovode do kronične hipoksemije fetusa. Takve bolesti čine plod vulnerabilnijim na fiziološki stres pri prolasku porođaju, a ujedno stvaraju predispoziciju za akutne intrapartalne događaje koji narušavaju oksigenaciju fetusa. Akutna hipoksija koja prati opstetričke hitnosti te kongenitalne bolesti i anomalije novorođenčeta također čine važne komponente perinatalne asfiksije. U slučajevima prijevremenog prsnuća plodovih ovoja, porod je poželjno završiti unutar 12 sati, kako bi se umanjio rizik za korioamnionitis i niski Apgar zbroj. Incidencija znakova fetalne patnje - abnormalnog CTG-a i mekonija u plodovoj vodi u korelaciji je s težinom acidoze. Ipak, ne postoji savršeni indikator za asfiksiju te njeno sprječavanje i ublažavanje ostaju stvar kompleksne individualne procjene. Za stvaranje potpunije slike rizičnih čimbenika perinatalne asfiksije u terminske novorođenčadi potrebna su veća istraživanja složenijeg dizajna.

7. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, profesorici Emiliji Juretić, na susretljivosti i savjetima pri izradi ovog rada. Zahvaljujem svojoj obitelji, koja mi je bila oslonac od prvih školskih klupa, što su mi omogućili obrazovanje, naučili me njegovoj vrijednosti i bili uz mene na svakom koraku. Zahvaljujem svojim cimericama i prijateljima na razumijevanju i podršci tijekom cijelog studija. Na kraju, zahvaljujem svojim dragim kolegama na prekrasnom studentskom iskustvu.

8. Literatura

1. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. J Pediatr Neonatal Individ Med [Internet]. 2014 [Pristupljeno 01.02.2019.];3(2):e030269. Dostupno na: <http://www.jpnm.com/index.php/jpnm/article/view/030269>
2. Jensen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. Perinatal brain damage - From pathophysiology to prevention. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;110(SUPPL.):70–9.
3. Goldsmith JP. The 2014 AAP/ACOG Neonatal Encephalopathy Guidelines. Prezentacija [Internet]. 2014 [Pristupljeno 01.02.2019.]. Dostupno na: [https://contemporaryforums.com/conf_downloads/7914_2323-THU145Goldsmith-Neo-Encephalopathy-2014-\(4\).pdf](https://contemporaryforums.com/conf_downloads/7914_2323-THU145Goldsmith-Neo-Encephalopathy-2014-(4).pdf)
4. ACOG Task Force on Neonatal Encephalopathy. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Pediatrics [Internet]. 2014 May. [Pristupljeno 01.02.2019.];133(5):e1482-e1488 Dostupno na: <http://pediatrics.aappublications.org/content/133/5/e1482>
5. Badawi N, Keogh JM. Causal pathways in cerebral palsy. J Paediatr Child Health. 2013;49(1):5-8. doi: 10.1111/jpc.12068
6. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. World J Clin Pediatr. 2016;5(1):67. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.67.
7. Mayo Clinic. Biophysical profile [Internet]. 2018 Apr 04 [pristupljeno 02.02.2019.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/biophysical-profile/about/pac-20393061>
8. Vintzileos AM, Gaffney SE, Salinger LM, Kontopoulos VG, Campbell WA, Nochimson DJ. The relationships among the fetal biophysical profile, umbilical cord pH, and Apgar scores. Am J Obstet Gynecol. 1987;157(3):627–31.

9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin number 145: Antepartum fetal surveillance. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):182-92.
10. Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, Mussalli GM, Avila C, Harman CR, Menticoglou S. Fetal death after normal biophysical profile score: An eighteen-year experience. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(5): 1231-36.
11. Focus Information Technology. Perinatology.com blog [Internet]. West Covina (CA). Biophysical profile. 2014 [pristupljeno 03.02.2019.]. Dostupno na: <http://perinatology.com/Reference/glossary/B/Biophysical%20profile.htm>
12. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008 [pristupljeno 03.02.2019.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000038.pub2/full>
13. American College Of Obstetrics and Gynecology. Practice bulletin number 106: Intrapartum Fetal Heart Rate Monitoring: Nomenclature, Interpretation, and General Management Principles [Internet]. 2009 [pristupljeno 03.02.2019.]. Dostupno na: https://www.mnhospitals.org/Portals/0/Documents/patientsafety/Perinatal/3a_AC OG%20Bulletin%20106.pdf
14. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gyn.* 2015;213(6):779-88. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.034.
15. Sartwelle TP, Johnston JC. Cerebral palsy litigation: change course or abandon ship. *J Child Neurol.* 2015;30:828-41.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical Guideline [Internet]. 2014 Dec [pristupljeno 03.02.2019.] Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>
17. Mardešić D, Benjak V. Novorođenčce. U: Mardešić D. i sur., *Pedijatrija*. Zagreb: Škola knjiga; 2016. str. 347-353.

18. Juretić E. Novorođenče. U: Đelmiš J, Orešković S i sur.,ur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 692-95.
19. AAP Committee on fetus and newborn, ACOG Committee on obstetric practice. The Apgar score. Pediatrics. 2015;136(4):819-822.
20. Levene ML, Kornberg J, Williams THC. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. Early Hum Dev. 1985;11(1):21–6.
21. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no 348: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. Obstet Gynecol 2006;108(5):1319–22.
22. Vannucci RC. Hypoxic – ischemic encephalopathy. Am J Perinatol. 2000;17(3):113–20.
23. Juretić E. Perinatalna asfiksija. Medix. 2013;104/105:163–71.
24. Zanelli SA, Nimavat DJ. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Medscape [Internet]. 2018 [pristupljeno 02.02.2019.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview>
25. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976;33(10):696-705.
26. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R i sur., ur. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. J Pediatr. 2008;152(1):55-8.
27. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O i sur., ur. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. NEJM. 2014;371(2):140-149.
28. Van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. Pediatrics. 2013;131(1):88-98.

29. Odd DE, Lewis G, Whitelaw A, Gunnell D. Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age : a cohort study. *Lancet*. 1992;373(9675):1615–22. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60244-0.
30. Odd DE, Rasmussen F, Gunnell D, Lewis G, Whitelaw A. A cohort study of low Apgar scores and cognitive outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Oct 4. doi: 10.1136/adc.2007.123745. [Epub ahead of print]
31. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning From the Placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia—novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension*. 2010;56(6):1026–1034.
32. Majumdar S, Dasgupta H, Bhattacharya K, Bhattacharya A. A Study of Placenta In Normal and Hypertensive Pregnancies. *J Anat Soc India*. 2005;54(2):34-38.
33. Yadav N, Damke S. Study of risk factors in children with birth asphyxia. *Int J Contemp Pediatrics* 2017;4(2):518-26.
34. Li Y, Wang W, Wang Y, Chen Q. Fetal Risks and Maternal Renal Complications in Pregnancy with Preexisting Chronic Glomerulonephritis. *Med Sci Monit*. 2018;24:1008–1016.
35. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab*. 2010;36(6 Pt 2):617–27.
36. Herrera CA, Silver RM. Perinatal asphyxia from the obstetric standpoint: diagnosis and interventions. *Clin Perinatol*. 2016 Sep;43(3):423-38.
37. Mohan K, Mishra PC, Singh DK. Clinical profile of birth asphyxia in newborn. *International Journal of Science and Technology*. 2013;3(1):10-19.
38. Palsdottir K, Dagbjartsson A, Thorkelsson T, Hardardottir H. Birth asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy, incidence and obstetric risk factors. *Laeknabladid*. 2007;93(9):595-601.
39. Milsom I, Ladfors L, Thiringer K, Niklasson A, Odeback A, Thornberg E. Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at

- term in a Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(10):909-17.
40. Rosenberg A. The IUGR Newborn. *Semin Perinatol*. 2008;32(3): 219–224.
 41. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67–83.
 42. Tashfeen K, Hamdi IM. Polyhydramnios as a predictor of adverse pregnancy outcomes. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013;13(1):57–62.
 43. Golan A, Lin G, Evron S, Arieli S, Niv D, David MP. Oligohydramnios: maternal complications and fetal outcome in 145 cases. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;37(2): 91–95.
 44. Ahmad H, Munim S. Isolated oligohydramnios is not an indicator for adverse perinatal outcome. *J Pak Med Assoc*. 2009;59(10):691–4.
 45. Bell D, Johansson D, McLean FH, Usher RH. Birth asphyxia, trauma, and mortality in twins: Has cesarean section improved outcome? *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154(2), 235–239.
 46. Torres-Muñoz J, Rojas C, Mendoza-Urbano D, Marín-Cuero D, Orobio S, Echandía C. Risk factors associated with the development of perinatal asphyxia in neonates at the Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, 2010-2011. *Biomedica*. 2017;37:51-56.
 47. Al-Zirqi I, Daltveit AK, Vangen S. Infant outcome after complete uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):109.e1-109.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.010.
 48. Crane JM, Van der Hof MC, Dodds L, Armson AB, Liston R. Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):541-4.
 49. Joshua JB, Yvonne WW. Maternal Infections During Pregnancy and Cerebral Palsy in the Child. *Pediatr Neurol*. 2016;57:74–79.
 50. Berger R, Garnier Y, Jensen A. Perinatal brain damage: underlying mechanisms and neuroprotective strategies. *J Soc Gynecol Investig*. 2002;9(6):319-28.

51. Stern DM, Smythe HJ. Discussion on the management of uterine inertia in the first stage of labor. *Proc R Soc Med*. 1948; 41(5): 311–316.
52. Tsvieli O, Sergienko R, Sheiner E. Risk factors and perinatal outcome of pregnancies complicated with cephalopelvic disproportion: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Sep 20. doi: 10.1007/s00404-011-2086-4. [Epub ahead of print]
53. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(2):476-80.
54. Rodis JF. Shoulder dystocia: Intrapartum diagnosis, management, and outcome. U: UpToDate, Lockwood CJ ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [pristupljeno 10.4.2013.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
55. Peesay M. Cord around neck syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12(Suppl 1):A6.
56. Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007 Jun; 34(2):173–vii.

9. Životopis

Rođena sam 27.11.1994. u Čakovcu. Pohađala sam Osnovnu školu Strahoninec i Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec. U srednjoj sam školi bila uključena u brojne međunarodne projekte: bila sam dio tima učenika čiji je ekološki projekt nagradio *World Wildlife Foundation (WWF)*, sudjelovala sam u *Modelu europskog parlamenta*, te kao članica debatnog tima aktivno prisustvovala suradnji s gimnazijom iz Slovenije. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2013. godine. Tijekom studentskog obrazovanja bila sam demonstratorica na predmetima Pedijatrija i Histologija i embriologija, sudjelovala sam na sveučilišnim natjecanjima u šahu, radila kao bolničarka na sportskim natjecanjima Sveučilišta u Zagrebu te sudjelovala u organizaciji i održavanju *Dana zdravstvenih karijera u Republici Hrvatskoj*. Također sam, za vrijeme studija, bila sudionica međunarodnih volonterskih kampova posvećenih radu s odraslim osobama s razvojnim poteškoćama. Položila sam *Tečaj osnovnog održavanja života uz korištenje automatskih vanjskih defibrilatora Europskog vijeća za reanimatologiju* te sam prošla *StEPP trauma edukaciju „Zbrinjavanje ozlijeđene osobe“*. Aktivno se služim engleskim i francuskim jezikom, a svojedobno sam učila hrvatski znakovni jezik. U slobodno vrijeme bavim se asistivnom tehnologijom za komunikaciju i *scrapbookingom*. Nadolazeće ljeto provesti ću na usavršavanju francuskog jezika u Nici kao stipendistica Vlade Francuske Republike.